

BEST AVAILABLE COPY

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation⁶ : C07D 213/74, 401/04, A61K 31/44</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/34920</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 13. August 1998 (13.08.98)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/00362</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 23. Januar 1998 (23.01.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 04 243.0 5. Februar 1997 (05.02.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (DE/DE); D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): SCHMECK, Carsten [DE/DE]; Hosfelds Katernberg 2, D-42113 Wuppertal (DE). BRANDES, Arndt [DE/DE]; Pahlkestrasse 5, D-42115 Wuppertal (DE). LÖGERS, Michael [DE/DE]; Niederradenberg 15, D-42327 Wuppertal (DE). SCHMIDT, Gunter [DE/DE]; Pahlkestrasse 63, D-42115 Wuppertal (DE). BREMM, Klaus-Dieter [DE/DE]; Eberhardstrasse 20, D-45661 Recklinghausen (DE). BISCHOFF, Hilmar [DE/DE]; Am Rohm 78, D-42113 Wuppertal (DE). SCHMIDT, Delf [DE/DE]; Am Eckbusch 55b, D-42113 Wuppertal (DE). SCHUHMACHER, Joachim [DE/DE]; Am Ringelbusch 12 b, D-42113 Wuppertal (DE).</p>		<p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(54) Title: 2-AMINO SUBSTITUTED PYRIDINES FOR USE IN THE TREATMENT OF ARTERIOSCLEROSIS AND HYPERLIPOPROTEINAEMIA</p> <p>(54) Bezeichnung: 2-AMINO-SUBSTITUIERTE PYRIDINE VERWENDBAR ZUR BEHANDLUNG VON ARTERIOSKLEROSE UND HYPERLIPOPROTEINEMIE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to novel 2-amino-substituted pyridines which are produced by first converting corresponding pyridine aldehydes into the corresponding hydroxides by means of metal-organic compounds such as Grignard compounds, and then reducing said hydroxides to a deshydroxy compound. The novel 2-amino-substituted pyridines are suitable for use as active ingredients in medicaments, particularly those used in the treatment of arteriosclerosis.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die neuen 2-Amino-substituierten Pyridine werden hergestellt, indem entsprechende Pyridin-aldehyde zunächst mittels metallorganischen Verbindungen wie beispielsweise Grignard-Verbindungen in die entsprechenden Hydroxide überführt werden und diese anschließend in Deshydroxy-Verbindung reduziert werden. Die neuen 2-Amino-substituierten Pyridine eignen sich als Wirkstoffe in Arzneimitteln, insbesondere in Arzneimittel zur Behandlung von Arteriosklerose.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	JL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KB	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Nenzeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

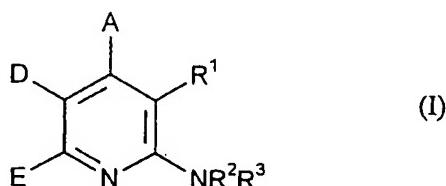
- 1 -

2-AMINO-SUBSTITUIERTE PYRIDINE VERWENDBAR ZUR BEHANDLUNG VON ARTERIOSKLEROSE UND HYPERLIPOPROTEINEMIE

5 Die vorliegende Erfindung betrifft neue 2-Amino-substituierte Pyridine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

Aus der Publikation US 5 169 857 A2 sind 7-(polysubstituierte Pyridyl) 6-heptenoate zur Behandlung der Arteriosklerose, Lipoproteinaemia und Hyperlipoproteinämia bekannt. Außerdem wird die Herstellung von 7-(4-Aryl-3-pyridyl)-3,5-dihydroxy-6-heptenoate in der Publikation EP 325 130 A2 beschrieben.

10 Die vorliegende Erfindung betrifft jetzt neue 2-Amino-substituierte Pyridine der allgemeinen Formel (I),



in welcher

15 A für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Nitro, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 7 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel -NR⁴R⁵ substituiert sind,

worin

20 R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25 D für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Nitro, Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder für einen Rest der Formel



steht,

wonin

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und

5 Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder
Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten oder einen 5- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls benzokondensierten, gesättigten oder ungesättigten, mono-, bi- oder tricyclischen Heterocyclus mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen aus der Reihe S, N und/oder O bilden,
10 wobei die Cyclen, im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die N-Funktion, gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen, gegebenenfalls benzokondensierten, aromatischen 15 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind,
20 und/oder durch eine Gruppe der Formel $-OR^{10}$, $-SR^{11}$, $-SO_2R^{12}$ oder $-NR^{13}R^{14}$ substituiert sind.

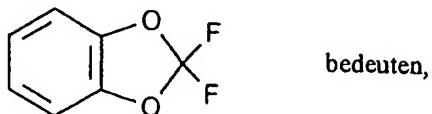
worin

R^{10} , R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und

R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben

oder

R^6 oder R^7 einen Rest der Formel



bedeuten,

L geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils 2 bis
5 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach
durch Hydroxy substituiert sind,

R^8 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

und

R^9 Wasserstoff, Halogen, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluor-methoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel $-NR^{15}R^{16}$ bedeutet,

worin

R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben,

oder

15 R^8 und R^9 gemeinsam einen Rest der Formel $=O$ oder $=NR^{17}$ bilden,

worin

R^{17} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 E für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen- oder Hydroxy substituiert ist, oder

- 4 -

für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

R¹ für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das durch Hydroxy substituiert ist,

5 R² und R³ gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder für eine Gruppe der Formel -CO-NR¹⁸R¹⁹ stehen,

worin

10 R¹⁸ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

R² und R³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen

15 gesättigten, partiell ungesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls benzo-kondensierten, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bilden, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxoy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann,
20 und/oder der Heterocyclus durch eine Gruppe der Formel -NR²⁰R²¹ substituiert ist,

25 worin

R²⁰ und R²¹ die oben angegebene Bedeutung von R¹⁸ und R¹⁹ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

und deren Salze.

Die erfindungsgemäßen neuen 2-Amino-substituierten Pyridine können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

5 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, 10 Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

15 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethyldiamin oder 2-Phenylethylamin.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomeren und Diastereomeren lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

25 Heterocyclus, gegebenenfalls benzokondensiert, steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen gesättigten oder ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen, vorzugsweise 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann. Beispielsweise seien genannt: Indolyl, Isochinolyl, Chinolyl, Benzo[b]thiophen, Benzo[b]furaryl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, 30 Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Chinolyl, Furyl, Pyridyl, Thienyl oder Morpholinyl.

Bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

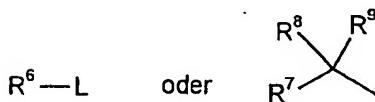
in welcher

- A für Naphthyl oder Phenyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Trifluormethyl, Nitro, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, 5 Acyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^4R^5$ substituiert sind,

worin

- R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und
10 Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

- D für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Tri- fluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder für einen Rest der Formel



- 15 steht,

worin

- R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und
20 Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Tetrazolyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyrrolidinyl, Indolyl, Morpholinyl, Imidazolyl, Benzothiazolyl, Phenoxathiin-2-yl, Benzoxazolyl, Furyl, Chinolyl oder Purin-8-yl bedeuten,
wobei die Cyclen, im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die 25 N-Funktion, gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit je-

weils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Triazolyl, Tetrazolyl, Benzoxathiazolyl oder Phenyl substituiert sind,
und/oder durch eine Gruppe der Formel -OR¹⁰, -SR¹¹ oder -SO₂R¹²
substituiert sind,

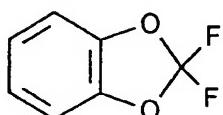
5

worin

10

R¹⁰, R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und
Phenyl bedeuten, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder
verschieden durch Phenyl, Fluor, Chlor oder durch geradket-
tiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen
substituiert ist,

oder

R⁶ oder R⁷ einen Rest der Formel

bedeuten,

15

L geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils 2 bis
8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach
durch Hydroxy substituiert sind,

R⁸ Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom bedeutet,

und

20

R⁹ Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy,
Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu
4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -NR¹⁵R¹⁶ be-
deutet,

worin

R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene

Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben,

oder

R⁸ und R⁹ gemeinsam einen Rest der Formel =O oder =NR¹⁷ bilden,

worin

5 R¹⁷ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl,
Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen
bedeutet,

10 E für Cyclopropyl, -butyl, -pentyl, -hexyl oder -heptyl steht, oder
für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen
steht, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, -butyl, -hexyl, -pentyl, -heptyl
oder durch Hydroxy substituiert ist, oder für Phenyl steht, das gegebenen-
falls durch Fluor, Chlor oder Trifluormethyl substituiert ist,

R¹ für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen
steht, das durch Hydroxy substituiert ist,

15 R² und R³ gleich oder verschieden sind und
für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl
oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl mit jeweils bis zu 5
Kohlenstoffatomen oder für eine Gruppe der Formel -CO-NR¹⁸R¹⁹ stehen,

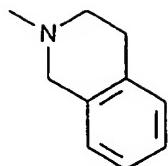
worin

20 R¹⁸ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

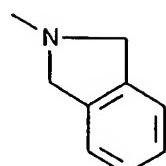
oder

25 R² und R³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Pyrryl-, Imidazolyl-,
Pyrrolidinyl-, Morphin-, Piperidinyl- oder Piperazinylring oder einen Rest
der Formel

- 9 -



oder



bilden,

wobei die Heterocyclen gegebenenfalls durch Hydroxy, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Carboxyl, Methylhydroxy oder geradkettiges
 5 verzweigtes Alkoxy oder Alkoxykarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

und deren Salze.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

10 A für Naphthyl oder Phenyl steht, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Trifluormethyl, Nitro; Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel -NR⁴R⁵ substituiert sind,

15 worin

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

20 D für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Nitro, Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist, oder
 für einen Rest der Formel



steht,

worin

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und
 Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet, oder
 Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Tetrazolyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl,
 5 Phenoxathiin-2-yl, Indolyl, Imidazolyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl,
 Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Furyl, Chinolyl oder Purin-8-yl be-
 deutet,
 wobei die Cyclen, im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die
 N-Funktion, gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden
 10 durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Carboxyl,
 Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkyl, Alkyl-
 thio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3
 Kohlenstoffatomen, Triazolyl, Tetrazolyl, Benzothiazolyl oder
 Phenyl substituiert sind
 15 und/oder durch eine Gruppe der Formel $-OR^{10}$, $-SR^{11}$ oder $-SO_2R^{12}$
 substituiert sind,

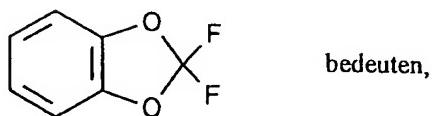
worin

R^{10} , R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und
 Phenyl bedeuten, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder
 20 verschieden durch Phenyl, Fluor, Chlor oder durch geradket-
 tiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen
 substituiert ist,

oder

R^6 oder R^7 einen Rest der Formel

25



L geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis
 zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach
 durch Hydroxy substituiert sind,

R⁸ Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

und

R⁹ Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy,
Trifluormethoxy, Methoxy oder einen Rest der Formel -NR¹⁵R¹⁶
5 bedeutet,

worin

R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene
Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben,

oder

10 R⁸ und R⁹ gemeinsam einen Rest der Formel =O oder =NR¹⁷ bilden,

worin

R¹⁷ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl,
Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen
bedeutet,

15 E für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor oder Trifluormethyl substituiert ist, oder
für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen
steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

20 R¹ für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen
steht, das durch Hydroxy substituiert ist,

R² und R³ gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder für eine Gruppe der Formel -CO-NR¹⁸R¹⁹ stehen,

25 worin

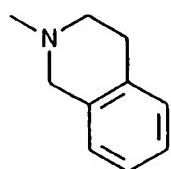
- 12 -

R^{18} und R^{19} gleich oder verschieden sind und

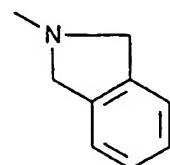
Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

5 R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Pyrryl-, Morphin-,
Pyrrolidinyl- oder Piperidinylring oder einen Rest der Formel



oder



bilden,

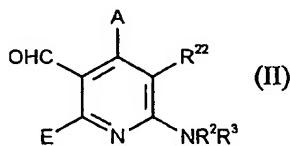
wobei die Heterocyclen gegebenenfalls durch Hydroxy, Trifluormethyl,
Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Carboxyl, Methylhydroxy oder geradkettiges
der verzweigtes Alkoxoy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlen-

10 stoffatomen substituiert sind,

und deren Salze.

Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbin-
dungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

15 [A] in die Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

A , E , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben

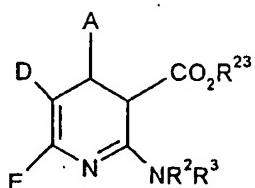
und

R^{22} die oben angegebene Bedeutung von R^1 hat, wobei die Hydroxyfunktion in geschützter Form, vorzugsweise durch Tetrahydropyran, vorliegt,

zunächst im Sinne von Grignard/Wittig-Reaktionen den Rest D einführt,
gegebenenfalls auf dieser Stufe den Substituenten nach üblichen Methoden, vor-
zugsweise durch Reduktionen derivatisiert und in einem letzten Schritt die
Hydroxyschutzgruppe abspaltet,

oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



10 in welcher

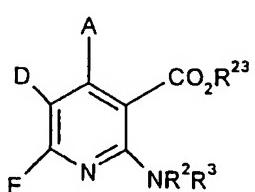
A, D, E, R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben

und

R^{23} für C_1 - C_4 -Alkyl steht,

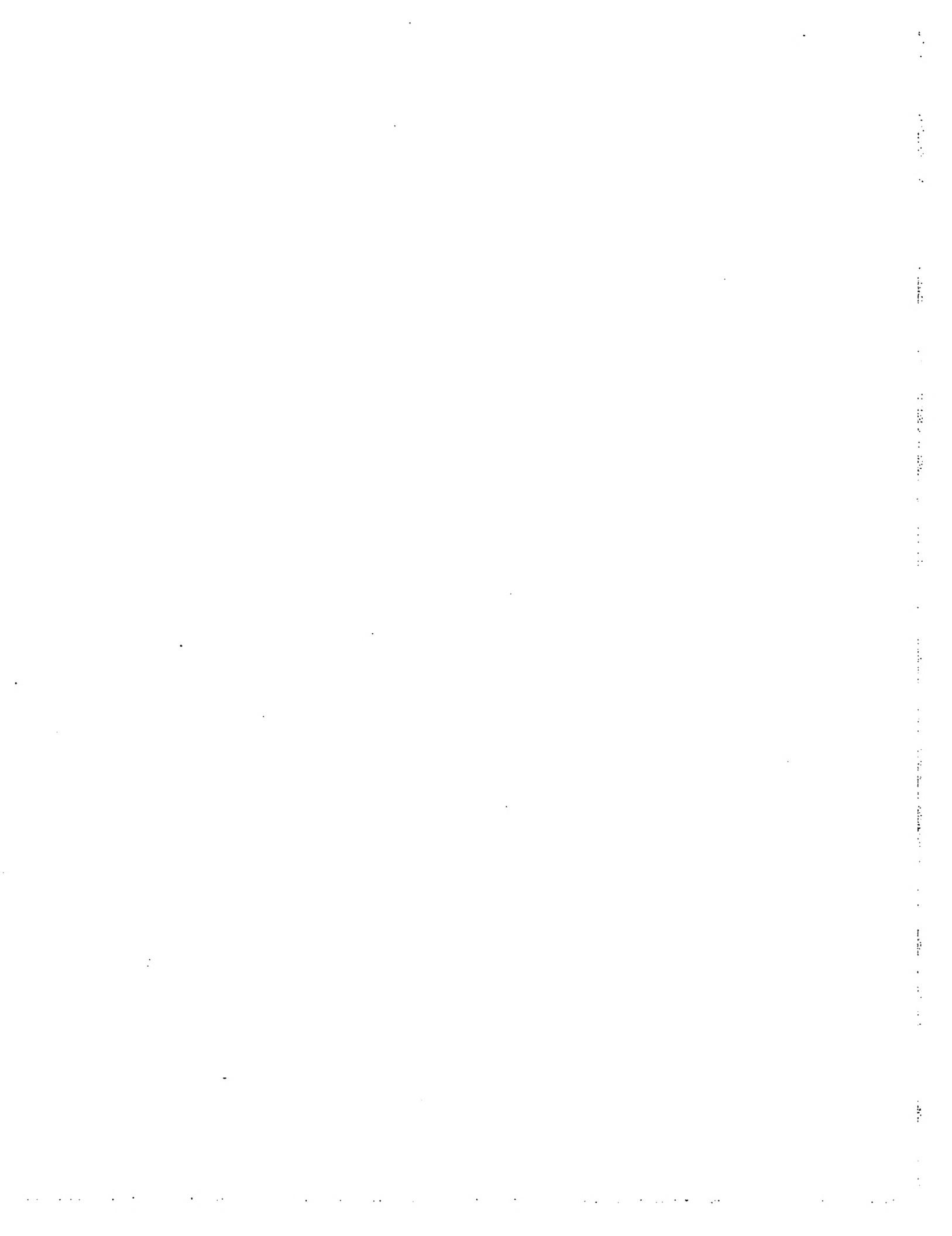
durch Oxidation in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

15



in welcher

A, D, E, R^{23} , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,



überführt,

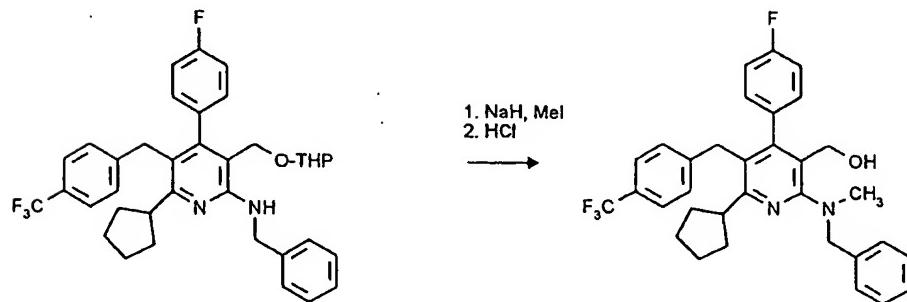
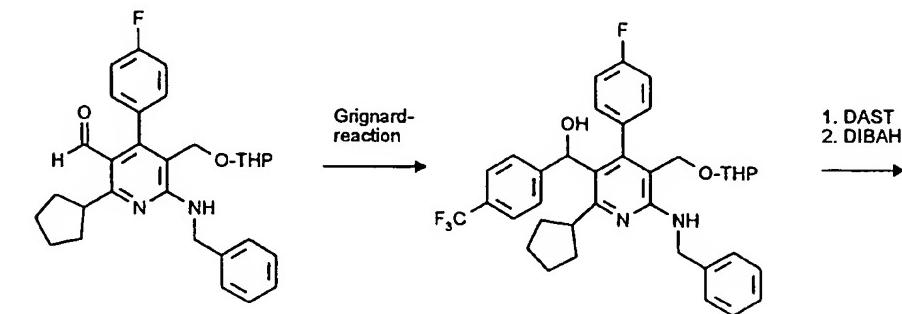
gegebenenfalls den Substituenten D auf der Stufe variiert

und abschließend die Alkoxy carbonylgruppen nach üblichen Methoden zur Hydroxymethylfunktion unter Argonatmosphäre reduziert.

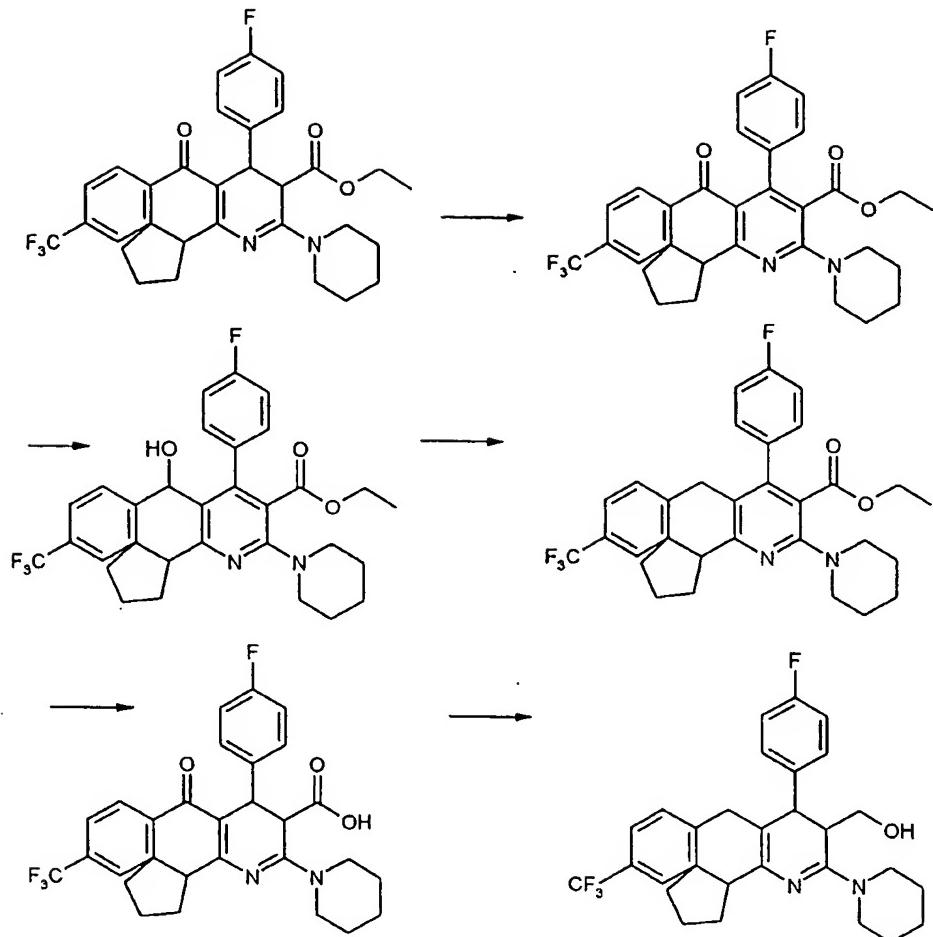
- 5 und gegebenenfalls alle Substituenten nach üblichen Methoden variiert und/oder einführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

[A]



THP = Tetrahydropyranyl



[A]

Als Lösemittel für das Verfahren eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Toluol und Tetrahydrofuran.

Als Basen kommen für die einzelnen Schritte die üblichen stark basischen Verbindungen in Frage. Hierzu gehören bevorzugt lithiumorganische Verbindungen

wie beispielsweise N-Butyllithium, sec.-Butyllithium, tert.Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amide wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Kaliumamid, oder Lithiumhexamethylsilylamid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid. Besonders bevorzugt werden N-Butyllithium,
5 Natriumhydrid oder Lithiumdiisopropylamid eingesetzt.

Als metallorganische Reagenzien eignen sich beispielsweise Systeme wie Mg/Brombenzotrifluorid und p-Trifluormethylphenyllithium.

Als Wittig-Reagenzien eignen sich die üblichen Reagenzien. Bevorzugt ist 3-Tri-
fluormethylbenzyltriphenylphosphoniumbromid.

10 Als Basen eignen sich im allgemeinen eine der oben aufgeführten Basen, vorzugs-
weise Natriumamid.

Die Base wird in einer Menge von 0,1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 0,5 mol bis
2 mol jeweils bezogen auf 1 mol der Ausgangsverbindung eingesetzt.

15 Die Umsetzung mit Wittig-Reagenzien wird im allgemeinen in einem Temperatur-
bereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt bei 25°C bis 40°C, durchgeführt.

Die Wittig-Reaktionen werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es
ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzu-
führen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

20 Als Lösemittel eignen sich für die Oxidation im Verfahren [B] Ether wie Diethyl-
ether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie
Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder Halogen-
kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Di-
chlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethyl-
amin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäure-
25 triamid, Acetonitril, Aceton, Nitromethan oder Wasser. Ebenso ist es möglich, Ge-
mische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Acetonitril und
Wasser.

Als Oxidationsmittel eignen sich beispielsweise Cer(IV)-ammoniumnitrat, 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-benzochinon, Pyridiniumchlorochromat (PCC), Osmiumtetroxid und Mangandioxid. Bevorzugt ist Cer(IV)-ammoniumnitrat.

Das Oxidationsmittel wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 5 mol bis 5 mol bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) eingesetzt.

Die Oxidation verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis Raumtemperatur.

Die Oxidation verläuft im allgemeinen bei Normaldruck. Es ist aber auch möglich, 10 die Oxidation bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchzuführen.

Die Reduktionen werden im allgemeinen mit Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Ketonen zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumboranat, Kaliumboranat, Zinkboranat, Lithium-trialkylhydrido-boranat oder Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Natriumborhydrid oder DIBAH, in Anwesenheit 15 von Triethylboran durchgeführt.

Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 4 mol bis 10 mol, bevorzugt von 4 mol bis 5 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen eingesetzt.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis 25 +50°C, bevorzugt von -78°C bis 0°C, besonders bevorzugt bei -78°C, jeweils in Abhängigkeit von der Wahl des Reduktionsmittels sowie Lösemittels.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

- Die Reduktionen werden im allgemeinen mit Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Ketonen zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumboranat, Kaliumboranat, Zinkboranat, Lithium-trialkylhydrido-boranat, Diisobutylaluminiumhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid und Natriumborhydrid durchgeführt.
- 10 Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen eingesetzt.
- 15 Die Reduktion verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, bevorzugt von -78°C bis 0°C, im Falle des DIBAH, 0°C, Raumtemperatur im Falle des NaBH₄.
- 20 Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.
- 25 Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Alkohole und THF, vorzugsweise Methanol / THF in Anwesenheit von Salzsäure oder p-Toluolsulfonsäure in Methanol in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, und Normaldruck.
- Als Derivatisierungen seien beispielhaft folgende Reaktionstypen genannt:
Reduktionen, Hydrierungen, Halogenierung, Wittig/Grignard-Reaktionen, Alkylierungen und Amidierungen.
- 30 Als Basen kommen für die einzelnen Schritte die üblichen stark basischen Verbindungen in Frage. Hierzu gehören bevorzugt lithiumorganische Verbindungen wie beispielsweise N-Butyllithium, sec.-Butyllithium, tert.Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amide wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Kaliumamid, oder Lithiumhexamethylsilylamid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid. Besonders bevorzugt werden N-Butyllithium, Natriumhydrid oder Lithiumdiisopropylamid eingesetzt.

Als Basen eignen sich außerdem die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.

Als Lösemittel eignen sich für die einzelnen Reaktionsschritte auch Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol oder tert.Butanol. Bevorzugt ist tert.Butanol.

Gegebenenfalls ist es nötig, einige Reaktionsschritte unter Schutzgasatmosphäre durchzuführen.

10 Die Halogenierungen erfolgen im allgemeinen in einem der oben aufgeführten chlorierten Kohlenwasserstoffen oder Toluol.

Als Halogenierungsmittel eignen sich beispielsweise Diethylamino-Schwefeltrifluorid (DAST) oder SOCl_2 .

15 Die Halogenierung verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, bevorzugt von -78°C bis 0°C.

Die Halogenierung verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

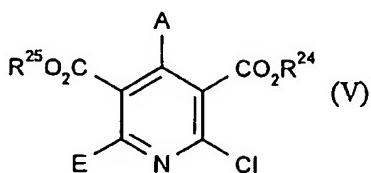
20 Als Lösemittel für die Amidierung eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Aceton oder Dimethylformamid.

25 Als Basen für die Amidierung können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkali-

- hydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonate wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalicarbonate wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl-(C₁-C₆)amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder Morphin. Es ist auch möglich als Basen Alkalimetalle wie Natrium und deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt sind Natrium- und Kaliumcarbonat und Triethylamin.
- 10 Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindung der zu amidierenden Verbindung eingesetzt.
- Die Amidierung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von +20°C bis +110°C durchgeführt.
- 15 Die Amidierung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.
- Als Lösemittel für die Alkylierung eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylool, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Dimethylformamid.
- 20 25
- Die Alkylierung wird in den oben aufgeführten Lösemitteln bei Temperaturen von 0°C bis +150°C, vorzugsweise bei Raumtemperaturen bis +100°C, bei Normaldruck durchgeführt.
- 30 Die Reduktionen erfolgen nach dem oben aufgeführten Methoden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind teilweise bekannt oder neu und können dann beispielsweise hergestellt werden, indem man

Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



5 in welcher

A und E die oben angegebene Bedeutung haben

und

R²⁴ und R²⁵ gleich oder verschieden sind und für C₁-C₄-Alkyl stehen,

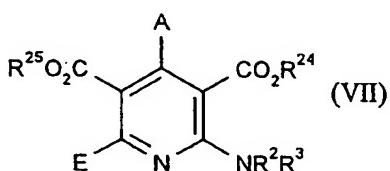
zunächst durch Umsetzung mit Aminen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben

in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



15 in welcher

A, E, R², R³, R²³ und R²⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

in einem weiteren Schritt zunächst die Alkoxycarbonylgruppe CO₂R²⁴ zur entsprechenden Alkylhydroxyfunktion reduziert

5 und abschließend die andere Alkoxycarbonylfunktion zur Formylgruppe umsetzt.

Als Lösemittel für alle Verfahren eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glycoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, 10 Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Acetonitril und Dimethylformamid.

15 Als Basen kommen für die einzelnen Schritte die üblichen stark basischen Verbindungen in Frage. Hierzu gehören bevorzugt lithiumorganische Verbindungen wie beispielsweise N-Butyllithium, sec.-Butyllithium, tert.-Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amide wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Kaliumamid, oder Lithiumhexamethylsilylamid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid.

20 Die Base wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol, jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (V) eingesetzt.

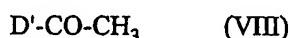
25 Die Umsetzung verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis +120°C, bevorzugt von 80°C bis 120°C, jeweils in Abhängigkeit von der Wahl des Lösemittels.

Die Umsetzung verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) und (VI) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) sind teilweise bekannt oder neu und können dann wie oben beschrieben hergestellt werden.

- 5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind teilweise neu und können hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher

D' den oben unter D aufgeführten Arylischen-Rest bedeutet,

- 10 zunächst durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



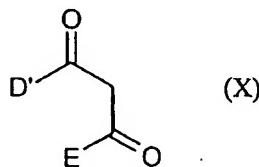
in welcher

E die oben angegebene Bedeutung hat

und

- 15 R²⁶ für C₁-C₄-Alkyl steht,

in die Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



in welcher

D' und E die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln, in Anwesenheit einer Base überführt,

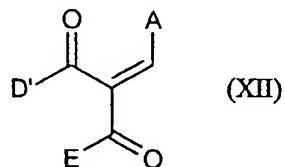
in einem zweiten Schritt mit Aldehyden der allgemeinen Formel (XI)



in welcher

5 A die oben angegebene Bedeutung hat,

zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)

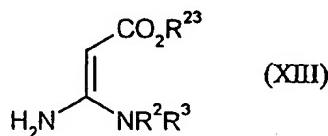


in welcher

A, D' und E die oben angegebene Bedeutung haben,

10 umsetzt und abschließend

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)



in welcher

R23, R2 und R3 die oben angegebene Bedeutung haben,

15 umsetzt.

Als Lösemittel für die Umsetzungen eignen sich für die einzelnen Schritte Wasser oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glycoldimethylether, oder

- Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfaktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan oder Alkohole, wie beispielsweise Methanol, Ethanol oder Propanol. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Toluol.
- Die Umsetzung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).
- Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII), (IX), (XI) und (XIII) teilweise bekannt oder können nach üblichen Methoden hergestellt werden.
- Die Verbindungen der allgemeinen Formel (X) und (XII) sind teilweise neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.
- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) haben ein nicht vorhersehbares pharmakologisches Wirkspektrum.
- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) besitzen wertvolle, im Vergleich zum Stand der Technik überlegene, pharmakologische Eigenschaften, insbesondere sind sie hochwirksame Inhibitoren des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) und stimulieren den Reversen Cholesterintransport. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe bewirken eine Senkung des LDL-Cholesterinspiegels im Blut bei gleichzeitiger Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels. Sie können deshalb zur Behandlung von Hyperlipoproteinämie, Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, kombinierten Hyperlipidämien oder Arteriosklerose eingesetzt werden.
- Die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Stoffe wurden in folgendem Test bestimmt:

CETP-Inhibitions-TestungGewinnung von CETP

5 CETP wird aus humanem Plasma durch Differential-Zentrifugation und Säulenchromatographie in partiell gereinigter Form gewonnen und zum Test verwendet. Dazu wird humanes Plasma mit NaBr auf eine Dichte von 1,21 g pro ml eingestellt und 18 h bei 50.000 Upm bei 4°C zentrifugiert. Die Bodenfraktion ($d > 1,21$ g/ml) wird auf eine Sephadex®Phenyl-Sephadex 4B (Fa. Pharmacia) Säule aufgetragen, mit 0,15 m NaCl/0,001 m TrisHCl pH 7,4 gewaschen und anschließend mit dest. Wasser eluiert. Die 10 CETP-aktiven Fraktionen werden gepoolt, gegen 50mM NaAcetat pH 4,5 dialysiert und auf eine CM-Sephadex® (Fa. Pharmacia)-Säule aufgetragen. Mit einem linearen Gradienten (0-1 M NaCl) wird anschließend eluiert. Die gepoolten CETP-Fraktionen werden gegen 10 mM TrisHCl pH 7,4 dialysiert und anschließend durch Chromatographie über eine Mono Q®- 15 Säule (Fa. Pharmacia) weiter gereinigt.

Gewinnung von radioaktiv markiertem HDL

20 50 ml frisches humanes EDTA-Plasma wird mit NaBr auf eine Dichte von 1,12 eingestellt und bei 4°C im Ty 65-Rotor 18 h bei 50.000 Upm zentrifugiert. Die Oberphase wird zur Gewinnung von kaltem LDL verwendet. Die Unterphase wird gegen 3*4 l PDB-Puffer (10 mM Tris/HCl pH 7,4, 0,15 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0,02% NaN₃) dialysiert. Pro 10 ml Retentativolumen wird anschließend 20 µl 3H-Cholesterin (Dupont NET-725; 1 -µC/µl gelöst in Ethanol !) hinzugesetzt und 72 h bei 37°C unter N₂ inkubiert.

25 30 Der Ansatz wird dann mit NaBr auf die Dichte 1,21 eingestellt und im Ty 65-Rotor 18 h bei 50.000 Upm bei 20°C zentrifugiert. Man gewinnt die Oberphase und reinigt die Lipoproteinfaktionen durch Gradientenzentrifugation. Dazu wird die isolierte, markierte Lipoproteinfaktion mit NaBr auf eine Dichte von 1,26 eingestellt. Je 4 ml dieser Lösung werden in Zentrifugenröhrchen (SW 40-Rotor) mit 4 ml einer Lösung der Dichte 1,21 sowie 4,5 ml einer Lösung von 1,063 überschichtet (Dichtelösungen aus PDB-Puffer und NaBr) und anschließend 24 h bei 38.000 Upm und 20°C im SW 40-Rotor zentrifugiert. Die zwischen der Dichte 1,063 und 1,21

liegende, das markierte HDL enthaltende Zwischenschicht wird gegen 3*100 Volumen PDB-Puffer bei 4°C dialysiert.

Das Retentat enthält radioaktiv markiertes ^3H -CE-HDL, das auf ca. 5×10^6 cpm pro ml eingestellt zum Test verwendet wird.

5 CETP-Test

Zur Testung der CETP-Aktivität wird die Übertragung von ^3H -Cholesterolester von humanen HDL-Lipoproteinen auf biotinylierte LD-Lipoproteine gemessen.

10 Die Reaktion wird durch Zugabe von Streptavidin-SPA®beads (Fa. Amersham) beendet und die übertragene Radioaktivität direkt im Liquid Scintillation Counter bestimmt.

15 Im Testansatz werden 10 µl HDL- ^3H -Cholesterolester (~ 50.000 cpm) mit 10 µl Biotin-LDL (Fa. Amersham) in 50 mM Hepes / 0,15 M NaCl / 0,1% Rinderserumalbumin / 0,05% NaN₃ pH 7,4 mit 10 µl CETP (1 mg/ml) und 3 µl Lösung der zu prüfenden Substanz (in 10% DMSO / 1% RSA) gelöst, für 18 h bei 37°C inkubiert. Anschließend werden 200 µl der SPA-Streptavidin-Bead-Lösung (TRKQ 7005) zugesetzt, 1 h unter Schütteln weiter inkubiert und anschließend im Scintillationszähler gemessen. Als Kontrollen dienen entsprechende Inkubationen mit 10 µl Puffer, 10 µl CETP bei 4°C sowie 10 µl CETP bei 37°C.

20 Die in den Kontrollansätzen mit CETP bei 37°C übertragene Aktivität wird als 100% Übertragung gewertet. Die Substanzkonzentration, bei der diese Übertragung auf die Hälfte reduziert ist, wird als IC₅₀-Wert angegeben.

25 In der folgenden Tabelle sind die IC₅₀-Werte (mol/l) für CETP-Inhibitoren angegeben:

Beispiel-Nr.	IC ₅₀ -Wert (mol/l)
6	$2,4 \times 10^{-7}$
9	6×10^{-8}
10	6×10^{-7}

Ex vivo Aktivität der erfundungsgemäßen Verbindungen

- Syrische Goldhamster aus werkseigener Zucht werden nach 24-stündigem Fasten narkotisiert (0,8 mg/kg Atropin, 0,8 mg/kg Ketavet® s.c., 30' später 5 mg/kg Nembutal i.p.). Anschließend wird die V.jugularis freipräpariert und kanüliert. Die Testsubstanz wird in einem geeigneten Lösemittel (in der Regel Adalat-Placebolösung: 60 g Glycerin, 100 ml H₂O, ad 1000 ml PEG-400) gelöst und den Tieren über einen in die V.jugularis eingeführten PE-Katheter verabreicht. Die Kontrolltiere erhalten das gleiche Volumen Lösungsmittel ohne Testsubstanz. Anschließend wird die Vene abgebunden und die Wunde verschlossen.
- Die Verabreichung der Testsubstanzen kann auch p.o. erfolgen, indem die Substanzen in DMSO gelöst und 0,5% Tylose suspendiert mittels Schlundsonde peroral verabreicht werden. Die Kontrolltiere erhalten identische Volumen Lösemittel ohne Testsubstanz.
- Nach verschiedenen Zeitpunkten - bis zu 24 Stunden nach Applikation - wird den Tieren durch Punktions des retro-orbitalen Venenplexus Blut entnommen (ca. 250 µl). Durch Inkubation bei 4°C über Nacht wird die Gerinnung abgeschlossen, anschließend wird 10 Minuten bei 6000 x g zentrifugiert. Im so erhaltenen Serum wird die CETP-Aktivität durch den modifizierten CETP-Test bestimmt. Es wird wie für den CETP-Test oben beschrieben die Übertragung von ³H-Cholesterolester von HD-Lipoproteinen auf biotinylierte LD-Lipoproteine gemessen.
- Die Reaktion wird durch Zugabe von Streptavidin-SPA^Rbeads (Fa. Amersham) beendet und die übertragene Radioaktivität direkt im Liquid Scintillation Counter bestimmt.
- Der Testansatz wird wie unter "CETP-Test" beschrieben durchgeführt. Lediglich 10 µl CETP werden für die Testung der Serum durch 10 µl der entsprechenden Serumproben ersetzt. Als Kontrollen dienen entsprechende Inkubationen mit Seren von unbehandelten Tieren.
- Die in den Kontrollansätzen mit Kontrollseren übertragene Aktivität wird als 100% Übertragung gewertet. Die Substanzkonzentration, bei der diese Übertragung auf die Hälfte reduziert ist wird als ED₅₀-Wert angegeben.

In vivo Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen

- Bei Versuchen zur Bestimmung der oralen Wirkung auf Lipoproteine und Triglyceride wird syrischen Goldhamstern aus werkseigener Zucht Testsubstanz in DMSO gelöst und 0,5% Tylose suspendiert mittels Schlundsonde peroral verabreicht. Zur Bestimmung der CETP-Aktivität wird vor Versuchsbeginn durch retro-orbitale Punktion Blut entnommen (ca. 250 µl). Anschließend werden die Testsubstanzen peroral mittels einer Schlundsonde verabreicht. Die Kontrolltiere erhalten identische Volumen Lösemittel ohne Testsubstanz. Anschließend wird den Tieren das Futter entzogen und zu verschiedenen Zeitpunkten - bis zu 24 Stunden nach Substanzapplikation - durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus Blut entnommen.
- Durch Inkubation von 4°C über Nacht wird die Gerinnung abgeschlossen, anschließend wird 10 Minuten bei 6000 x g zentrifugiert. Im so erhaltenen Serum wird der Gehalt an Cholesterin und Triglyceriden mit Hilfe modifizierter kommerziell erhältlicher Enzymtests bestimmt (Cholesterin enzymatisch 14366 Merck, Triglyceride 14364 Merck). Serum wird in geeigneter Weise mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.
- 100 µl Serum-Verdünnung werden mit 100 µl Testsubstanz in 96-Lochplatten versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird die optische Dichte bei einer Wellenlänge von 492 nm mit einem automatischen Platten-Lesegerät bestimmt. Die in den Proben enthaltene Triglycerid- bzw. Cholesterinkonzentration wird mit Hilfe einer parallel gemessenen Standardkurve bestimmt.
- Die Bestimmung des Gehaltes von HDL-Cholesterin wird nach Präzipitation der ApoB-haltigen Lipoproteine mittels eines Reagenziengemisch (Sigma 352-4 HDL Cholesterol Reagenz) nach Herstellerangaben durchgeführt.

In vivo Wirksamkeit an transgenen hCETP-Mäusen

Transgenen Mäusen aus eigener Zucht (Dinchuck, Hart, Gonzalez, Karmann, Schmidt, Wirak; BBA (1995), 1295, 301) wurden die zu prüfenden Substanzen im Futter verabreicht. Vor Versuchsbeginn wurde den Mäusen retroorbital Blut entnommen, um Cholesterin und Triglyceride im Serum zu bestimmen. Das Serum wurde wie oben für Hamster beschrieben durch Inkubation bei 4°C über Nacht und anschließender Zentrifugation bei 6000 x g gewonnen. Nach einer Woche wurde den Mäusen wieder Blut entnommen, um Lipoproteine und Triglyceride zu bestimmen. Die Veränderung der gemessenen Parameter werden als prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ausgedrückt.

Die Erfindung betrifft außerdem die Kombination von 2-Amino-substituierten Pyridinen der allgemeinen Formel (I) mit einem Glucosidase- und/oder Amylasehemmer zur Behandlung von familiärer Hyperlipidaemien, der Fettsucht (Adipositas) und des Diabetes mellitus. Glucosidase- und/oder Amylasehemmer im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Acarbose, Adiposine, Voglibose, Miglyitol, Emiglitate, MDL-25637, Camiglylose (MDL-73945), Tendamistate, AI-3688, Trestatin, Pradimicin-Q und Salbostatin.

Bevorzugt ist die Kombination von Acarbose, Miglyitol, Emiglitate oder Voglibose mit einer der oben aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Cholesterin senkenden Vastatinen oder Apo B-senkenden Prinzipien kombiniert werden, um Dyslipidemien, kombinierte Hyperlipidemien, Hypercholesterolemien oder Hypertriglyceridemien zu behandeln.

Die genannten Kombinationen sind auch zur primären oder sekundären Prävention koronarer Herzerkrankungen (z.B. Myokardinfarkt) einsetzbar.

Vastatine im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin und Cerivastatin. Apo B senkende Mittel sind z.B. MTP-Inhibitoren.

Bevorzugt ist die Kombination von Cerivastatin oder Apo B-Inhibitoren mit einer der oben aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösemittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösemitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Hilfslösemittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise intravenös, parenteral, perlingual oder oral, vorzugsweise oral.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen des Wirkstoffs unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation

größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

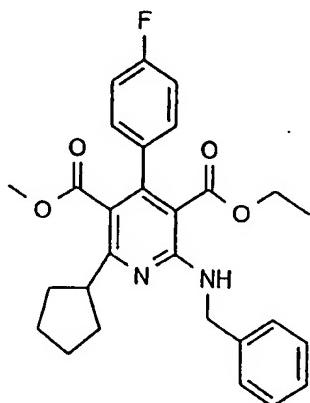
Verwendete Abkürzungen:

CY	=	Cyclohexan
5	EE	= Essigester
	PE	= Petrolether
	THF	= Tetrahydrofuran
	DAST	= Dimethylaminoschweif trifluorid
	PTS	= para-Toluolsulfonsäure
10	PDC	= Pyridiniumdichromat
	PE/EE	= Petrolether / Essigsäureethylester
	DIBAH	= Diisobutylaluminium-hydrid
	HCl	= Salzsäure

Ausgangsverbindungen**Beispiel I**

2-Benzylamino-6-cyclopentyl-4-(4-fluoro-phenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethyl-ester 5-methylester

5



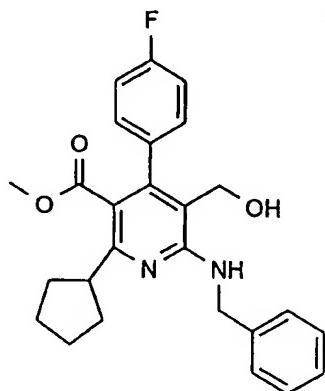
26 g (64 mmol) 2-Chlor-6-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethyl-ester-5-methylester, 14 ml (130 mmol) Benzylamin und 17 g (160 mmol) Natriumcarbonat werden in 220 ml Acetonitril 2 Tage unter Rückfluß gerührt. Es werden noch 6,9 ml (64 mmol) Benzylamin sowie 6,8 g (64 mmol) Natriumcarbonat hinzugefügt und weitere 20 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird über Kieselgel abgesaugt und mit 100 ml Essigsäureethylester nachgewaschen. Nach Einengen im Vakuum nimmt man den teilweise kristallisierenden Rückstand in 100 ml Petrolether unter Rühren auf. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit etwas Petrolether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Die verbleibende Mutterlauge wird eingeeengt und über Kieselgel chromatographiert (200 g Kieselgel 230-400 mesh, d = 3,5 cm, Laufmittel Toluol).

Ausbeute: 25,1 g (82 % d. Th.)

R_f = 0,54 (PE/EE 8:1)

Beispiel II

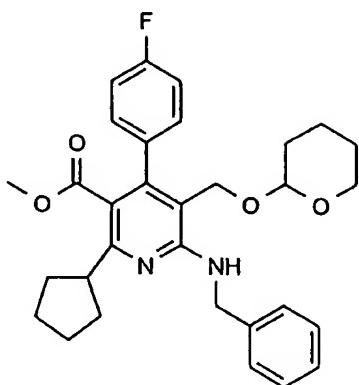
**6-Benzylamino-2-cyclopentyl-4-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxymethyl-nicotinsäure
methyl ester**



- 5 Zu 32.6 mL einer 1.0 M Lösung von LiAlH₄ in THF unter Argon tropft man bei -40°C eine Lösung von 14.8 g (31,1 mmol) der Verbindung aus Beispiel I über 5 Minuten zu und lässt innerhalb von 40 Minuten auf Raumtemperatur erwärmen. Man röhrt 30 Minuten nach, kühlt auf -15°C und quenches die Reaktion durch Zugabe von 5.0 mL H₂O. Das entstandene Gemisch wird über Kieselgur abgesaugt und der Rückstand mit Essigester nachgewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (2x) und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, eingeengt und das Produkt wird über Kieselgel 60 (Petrolether/Essigester = 5/1) chromatographiert.
- 10 Ausbeute: 13.2 g (97% d. Th.)
- 15 R_f = 0,25 (Petrolether/Essigester = 5/1)

Beispiel III

6-Benzylamino-2-cyclopentyl-4-(4-fluoro-phenyl)-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxy-methyl)-nicotinsäure methylester



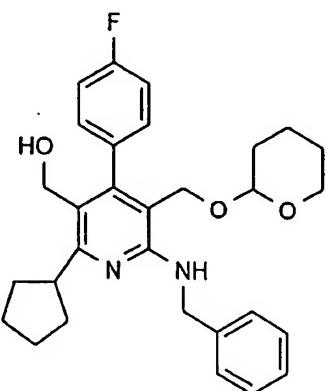
5 Zu einer Lösung von 13,5 g (31,0 mmol) der Verbindung aus Beispiel II in 300 ml trockenem CH_2Cl_2 gibt man 779 mg (3,1 mmol) Pyridinium-p-toluolsulfonat (PPTS) und 8,8 ml (93 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran und röhrt 16 h bei Raumtemperatur. Man verdünnt mit Ether und wäscht mit gesättigter NaCl-Lösung. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, eingeengt und das Rohprodukt über Kieselgel 60 (Petrolether/Essigester = 20/1, dann Essigester) chromatographiert.

10 Ausbeute: 9,9 g (59% d. Th.)

R_f = 0,53 (Petrolether/Essigester = 5/1)

Beispiel IV

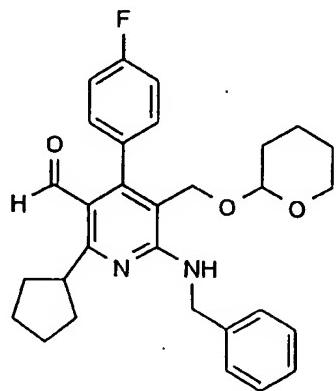
[6-Benzylamino-2-cyclopentyl-4-(4-fluoro-phenyl)-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxy-methyl)-pyridin-3-yl]-methanol



- 5 Zu einer Lösung von 4.21 g (8,58 mmol) der Verbindung aus Beispiel III unter Argon tropft man 23 ml (34,3 mmol) einer 1,5 M Lösung von Diisobutyl-aluminiumhydrid (DIBAH) in Toluol über 10 Minuten langsam zu. Man lässt auf 0°C erwärmen, röhrt 1 h bei dieser Temperatur und gibt nochmals 5,7 mL einer 1,5 M DIBAH-Lösung hinzu. Nach 1 h wird mit 10 ml Wasser hydrolysiert und mit 2x300 ml Essigester ausgerührt. Die gelartige, wässrige Phase wird über Kieselgur abgesaugt und 2 x mit H₂O sowie 3 x mit Essigester nachgewaschen. Nach Trennung der Phasen werden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, eingeengt und über Kieselgel 60 (CH₂Cl₂, dann Essigester) chromatographiert.
- 10 Ausbeute: 3,5 g (83% d. Th.)
- 15 R_f = 0,31 (Petrolether/Essigester = 5/1)

Beispiel V

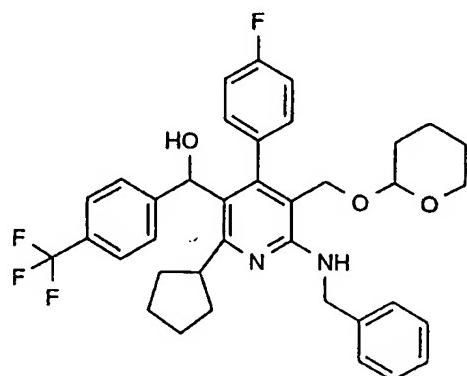
6-Benzylamino-2-cyclopentyl-4-(4-fluoro-phenyl)-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxy-methyl)-pyridin-3-carbaldehyd



- 5 Zu einer Lösung von 3,6 g (7,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel IV in 200 ml abs. CH_2Cl_2 gibt man bei 0 °C 8,5 g (22,2 mmol) Pyridinium-dichromat (PDC) in 6 Portionen über 3 Stunden und röhrt 30 Minuten bei Raumtemperatur nach. Das Reaktionsgemisch wird auf 50 g Kieselgel 60 gegeben und das Produkt mit CH_2Cl_2 /Triethylamin 100:1 eluiert. Nach dem Eingengen chromatographiert man an Kieselgel 60 (Petrolether/Essigester = 20/1, dann 2/1).
 10 Ausbeute: 1,64 g (45% d. Th.) + 417 mg (11% d. Th.) wiedergewonnenes Edukt.
 R_f = 0,50 (Petrolether/Essigester = 10/1).

Beispiel VI

[6-Benzylamino-2-cyclopentyl-4-(4-fluoro-phenyl)-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxy-methyl)-pyridin-3-yl]-(4-trifluoromethyl-phenyl)-methanol

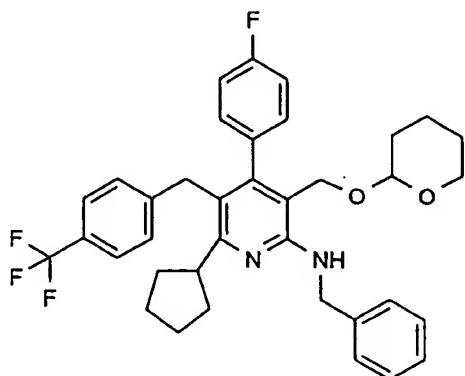


- 5 Zu 800 mg (1,64 mmol) der Verbindung aus Beispiel V in abs. THF unter Argon gibt man bei -20 °C 32 mL (4,6 mmol) einer frisch hergestellten 0,144 M Lösung von p-Trifluormethyl-phenyl-magnesiumbromid in THF. Man lässt 2 h bei Raumtemperatur röhren, gibt 30 ml 10% NH₄Cl-Lösung hinzu und extrahiert mit Essigester. Nach Waschen mit H₂O und gesättigter NaCl-Lösung, Trocknen über Na₂SO₄ und Einengen wird über Kieselgel 60 (CH₂Cl₂, dann Essigester) chromatographiert.
- 10 Ausbeute: 559 mg (54% d. Th.)

R_f = 0,53 (Petrolether/Essigester = 2/1)

Beispiel VII

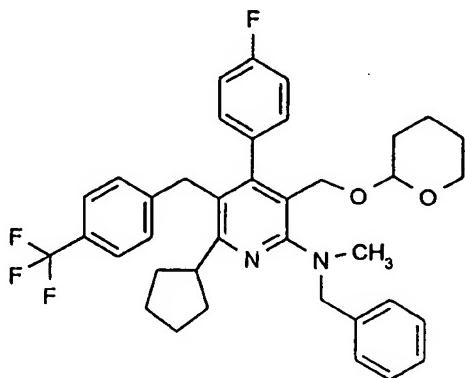
Benzyl-[6-cyclopentyl-4-(4-fluoro-phenyl)-3-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-5-(4-trifluoromethyl-benzyl)-pyridin-2-yl]-amin



- 5 Zu einer Lösung von 549 mg (0,865 mmol) der Verbindung aus Beispiel VI in abs. CH_2Cl_2 gibt man bei -30°C 171 μl (1,3 mmol) Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST), röhrt 3 h bei dieser Temperatur und addiert anschließend 2,6 mL (3,89 mmol) einer 1,5 M Lösung von DIBAH in Toluol. Man entfernt das Kältebad, röhrt 90 Minuten bei Raumtemperatur nach und quenches bei 0°C durch Zugabe von 2 ml gesättigter NaCl-Lösung. Das Gemisch wird über Kieselgur abgesaugt und der Rückstand mit H_2O , CH_2Cl_2 und Essigester gewaschen. Nach Trennung der Phasen wäscht man die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 , trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 und engt ein. Die weitere Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel 60 (Petrolether/Essigester = 40/1).
- 10 Ausbeute: 482 mg (90% d. Th.)
 $R_f = 0,43$ (Petrolether/Essigester = 10/1)

Beispiel VIII

Benzyl-[6-cyclopentyl-4-(4-fluoro-phenyl)-3-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-5-(4-trifluoromethyl-benzyl)-pyridin-2-yl]-methyl-amin



5 Zu einer Lösung von 60 mg (0,097 mmol) der Verbindung aus Beispiel VII und 109 mg (0,97 mmol) Kalium-tert.-butanolat (KOtBu) in 2 ml abs. DMF gibt man 0,36 ml Methyliodid (5,82 mmol) und röhrt 40 Minuten. Man fügt 3 ml gesättigte NaHCO₃-Lösung hinzu, extrahiert 3 x mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung, trocknet über Na₂SO₄ und engt 10 ein. Die weitere Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel 60 (Petrolether/Essigester = 40/1).

Ausbeute: 35 mg (57% d. Th.)

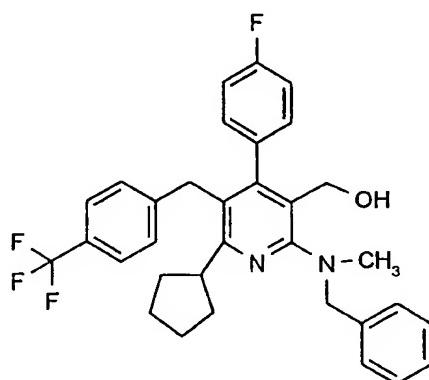
R_f = 0,18 (Petrolether/Essigester = 10/1)

Herstellungsbeispiele

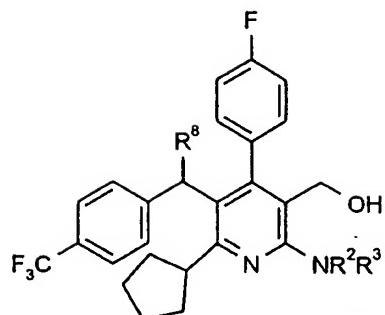
Beispiel 1

[2-Benzyl-Methyl-amino-6-cyclopentyl-4-(4-fluoro-phenyl)-5-(4-trifluoromethyl-benzyl)-pyridin-3-yl]-methanol

5



Eine Lösung von 32 mg (0,051 mmol) der Verbindung aus Beispiel VIII in 2 ml THF wird mit 0,5 ml 3 M HCl versetzt und 90 Minuten bei Raumtemperatur geführt. Man fügt 4 ml gesättigte NaHCO₃-Lösung hinzu, extrahiert mit Essigester (3 x), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit H₂O und gesättigter NaCl-Lösung, trocknet über Na₂SO₄ und engt ein. Die weitere Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel 60 (Petrolether/Essigester = 20/1).
10 Ausbeute: 24mg (86% d. Th.)
R_f = 0,28 (Petrolether/Essigester = 10/1)

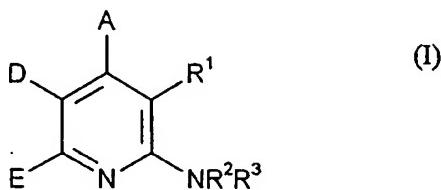
Tabelle 1:

Bsp.-Nr.	R ²	R ³	R ⁸	R _f *
2		cyclohexyl	H	0,41 PE/EE (5:1)
3	C ₂ H ₅	propylphenyl	H	0,30 EE / PE (1:10)
4	(CH ₂) ₃ CH ₃	propylphenyl	H	0,35 EE / PE (1:10)
5	CH ₂ -C ₆ H ₅	benzyl	H	0,35 EE / PE (1:10)
6	cyclopentadienyl		OCH ₃	0,38 Cy / EE (8:2)
7	cyclopentadienyl		F	0,33 Cy / EE (8:2)

Bsp.-Nr.	R ²	R ³	R ⁸	R _f *
8			H	0,25 Cy / EE (9:1)
9			H	0,37 Cy / EE (8:1)
10		H	H	0,47 Tol/EE (9:1)
11	II		H	

Patentansprüche

1. 2-Amino-substituierte Pyridine der allgemeinen Formel (I)



in welcher

- 5 A für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls
bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy,
Trifluormethyl, Nitro, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges
oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxy mit
jeweils bis zu 7 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der
10 Formel -NR⁴R⁵ substituiert sind,

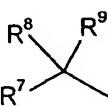
worin

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

- 15 D für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls
durch Nitro, Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substi-
tuiert ist, oder
für einen Rest der Formel

20

R⁶ — L oder



worin

R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und

Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

5

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten oder einen 5-
bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls benzokondensierten, gesät-
tigten oder ungesättigten, mono-, bi- oder tricyclischen
Heterocyclus mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen aus der Reihe
S, N und/oder O bilden,

10

wobei die Cyclen, im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch
über die N-Funktion, gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich
oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy,
Nitro, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder
verzweigtes Acyl, Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy
oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoff-
atomen, durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder
durch einen, gegebenenfalls benzokondensierten, aromati-
schen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Hetero-
atomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind,
und/oder durch eine Gruppe der Formel -OR¹⁰, -SR¹¹, -
SO₂R¹² oder -NR¹³R¹⁴ substituiert sind,

20

worin

R¹⁰, R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und

25

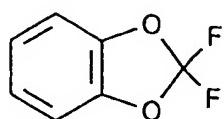
Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das
seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden
durch Phenyl, Halogen oder durch geradkettiges oder
verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen
substituiert ist,

R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und die oben
angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben,

30

oder

R⁶ oder R⁷ einen Rest der Formel



bedeuten,

L geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils 2 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert sind,
5

R⁸ Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

und

R⁹ Wasserstoff, Halogen, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Tri-10
fluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -NR¹⁵R¹⁶ bedeutet,

worin

R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben,

15 oder

R⁸ und R⁹ gemeinsam einen Rest der Formel =O oder =NR¹⁷ bilden,

worin

R¹⁷ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
20

- E für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder
für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlen-
stoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8
Kohlenstoffatomen oder Hydroxy substituiert ist, oder
5 für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Halogen oder Tri-
fluormethyl substituiert ist,
- R¹ für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlen-
stoffatomen steht, das durch Hydroxy substituiert ist,
- R² und R³ gleich oder verschieden sind und
10 für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Koh-
lenstoffatomen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl
mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder für eine Gruppe der
Formel -CO-NR¹⁸R¹⁹ stehen,
worin
- 15 R¹⁸ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder ver-
zweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
oder
- R² und R³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen
20 gesättigten, partiell ungesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls
benzokondensierten, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit bis
zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bilden, der
gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro,
Cyano, Halogen, Trifluoromethyl, Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges
25 oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 5
Kohlenstoffatomen, Phenyl oder durch geradkettiges oder ver-
zweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das
seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann,
und/oder der Heterocyclus durch eine Gruppe der Formel -NR²⁰R²¹
30 substituiert ist,

worin

R^{20} und R^{21} die oben angegebene Bedeutung von R^{18} und R^{19} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

5 und deren Salze.

2. Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

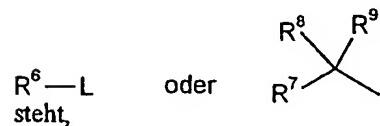
A für Naphthyl oder Phenyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Trifluormethyl, Nitro, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^4R^5$ substituiert sind,

worin

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und
15 Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

D für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder für einen Rest der Formel

20



worin

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder

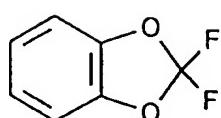
Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Tetrazolyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyrrolidinyl, Indolyl, Morpholinyl, Imidazolyl, Benzo-thiazolyl, Phenoxathiin-2-yl, Benzoxazolyl, Furyl, Chinolyl oder Purin-8-yl bedeuten,

5 wobei die Cyclen, im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die N-Funktion, gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Triazolyl, Tetrazolyl, Benzoxathiazolyl oder Phenyl substituiert sind,
 10 und/oder durch eine Gruppe der Formel -OR¹⁰, -SR¹¹ oder -SO₂R¹² substituiert sind,

15 worin
 R¹⁰, R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und
 Phenyl bedeuten, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Fluor, Chlor oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
 20

oder

R⁶ oder R⁷ einen Rest der Formel



bedeuten,

25 L geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils 2 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert sind,

- 50 -

R⁸ Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom bedeutet,

und

R⁹ Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Azido, Trifluormethyl,
Hydroxy, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes
5 Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der
Formel -NR¹⁵R¹⁶ bedeutet,

worin

R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und die oben
angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben,

10 oder

R⁸ und R⁹ gemeinsam einen Rest der Formel =O oder =NR¹⁷
bilden,

worin

R¹⁷ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes
15 Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 4
Kohlenstoffatomen bedeutet,

E für Cyclopropyl, -butyl, -pentyl, -hexyl oder -heptyl steht, oder
für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoff-
atomen steht, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, -butyl, -hexyl,
20 -pentyl, -heptyl oder durch Hydroxy substituiert ist, oder für Phenyl
steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Trifluormethyl
substituiert ist,

R¹ für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Koh-
lenstoffatomen steht, das durch Hydroxy substituiert ist,

25 R² und R³ gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder für eine Gruppe der Formel -CO-NR¹⁸R¹⁹ stehen,

5

worin

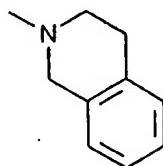
R¹⁸ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

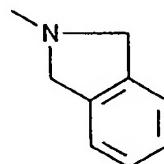
oder

10

R² und R³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Pyrryl-, Imidazolyl-, Pyrrolidinyl-, Morphin-, Piperidinyl- oder Piperazinylring oder einen Rest der Formel



oder



bilden,

15

wobei die Heterocyclen gegebenenfalls durch Hydroxy, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Carboxyl, Methylhydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

und deren Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

20

A für Naphthyl oder Phenyl steht, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Trifluormethyl, Nitro, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl oder Alkoxy mit

- 52 -

jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^4R^5$ substituiert sind,

worin

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und

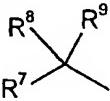
5 Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

- D für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Nitro, Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist, oder
für einen Rest der Formel

10

R^6-L

oder



worin

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und

Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet, oder

15 Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Tetrazolyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Phenoxythiin-2-yl, Indolyl, Imidazolyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Furyl, Chinolyl oder Purin-8-yl bedeutet,

20

wobei die Cyclen, im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die N-Funktion, gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Triazolyl, Tetrazolyl, Benzothiazolyl oder Phenyl substituiert sind

25

und/oder durch eine Gruppe der Formel $-OR^{10}$, $-SR^{11}$ oder $-SO_2R^{12}$ substituiert sind,

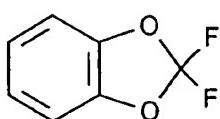
worin

R^{10} , R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und

5 Phenyl bedeuten, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Fluor, Chlor oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder

R^6 oder R^7 einen Rest der Formel



bedeuten,

10 L geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert sind,

R^8 Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

und

15 R^9 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, Methoxy oder einen Rest der Formel $-NR^{15}R^{16}$ bedeutet,

worin

20 R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben,

oder

R⁸ und R⁹ gemeinsam einen Rest der Formel =O oder =NR¹⁷ bilden,

worin

R¹⁷ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

- E für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor oder Trifluormethyl substituiert ist, oder
10 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

R¹ für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, das durch Hydroxy substituiert ist,

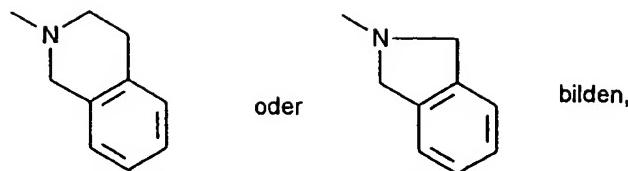
- R² und R³ gleich oder verschieden sind und
15 für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder für eine Gruppe der Formel -CO-NR¹⁸R¹⁹ stehen,

worin

- R¹⁸ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und
20 Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

- R² und R³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Pyrryl-, Morphin-,
25 Pyrrolidinyl- oder Piperidinylring oder einen Rest der Formel



bilden,

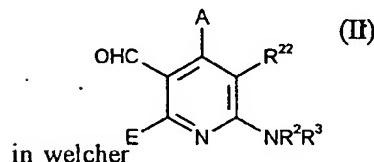
wobei die Heterocyclen gegebenenfalls durch Hydroxy, Trifluor-methyl, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Carboxyl, Methylhydroxy oder geradkettiges der verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind,
5

und deren Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] in die Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

10



in welcher

A, E, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben

und

15

R²² die oben angegebene Bedeutung von R¹ hat, wobei die Hydroxy-funktion in geschützter Form, vorzugsweise durch Tetrahydro-pyran-yl, vorliegt,

20

zunächst im Sinne von Grignard/Wittig-Reaktionen den Rest D einführt, gegebenenfalls auf dieser Stufe den Substituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Reduktionen derivatisiert und in einem letzten Schritt die Hydroxyschutzgruppe abspaltet,

und gegebenenfalls alle Substituenten nach üblichen Methoden variiert und/oder einführt.

5. Arzneimittel enthaltend mindestens ein 2-Amino-substituiertes Pyridin nach Anspruch 1 bis 3 sowie pharmakologisch unbedenkliche Hilfsmittel.
- 5 6. Arzneimittel nach Anspruch 5 zur Behandlung von Arteriosklerose.
7. Arzneimittel nach Anspruch 5 zur Behandlung von Hyperlipoproteinämie.
8. Verwendung von 2-Amino-substituierten Pyridinen nach Anspruch 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln.
9. Verwendung nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Arteriosklerose.
10
10. Verwendung nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Hyperlipoproteinämie.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

I. National Application No
PCT/EP 98/00362

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D213/74 C07D401/04 A61K31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 169 857 A (ANGERBAUER ROLF ET AL) 8 December 1992 cited in the application see the whole document -----	1-10

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A": document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E": earlier document but published on or after the international filing date
- "L": document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O": document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P": document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T": later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X": document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y": document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&": document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 May 1998

Date of mailing of the international search report

04/06/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/00362

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5169857	A 08-12-1992	DE	3801406 A	27-07-1989
		US	5401746 A	28-03-1995
		AU	642127 B	14-10-1993
		AU	2861789 A	20-07-1989
		CN	1034364 A	02-08-1989
		DK	23389 A	21-07-1989
		EP	0325130 A	26-07-1989
		FI	93007 C	10-02-1995
		FI	890258 A,B	21-07-1989
		HU	210727 B	28-07-1995
		HU	208958 B	28-02-1994
		JP	1216974 A	30-08-1989
		JP	2558344 B	27-11-1996
		NO	177005 B	27-03-1995
		PT	89477 A,B	08-02-1990
		US	5006530 A	09-04-1991

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

I. nationales Aktenzeichen
PCT/EP 98/00362

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D213/74 C07D401/04 A61K31/44

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ²	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Belr. Anspruch Nr.
A	US 5 169 857 A (ANGERBAUER ROLF ET AL) 8 Dezember 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument	1-10

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besondere bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweckmäßig erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendeadatum des Internationalen Recherchenberichts

26. Mai 1998

04/06/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bosma, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

I. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00362

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5169857	A 08-12-1992	DE 3801406 A	27-07-1989
		US 5401746 A	28-03-1995
		AU 642127 B	14-10-1993
		AU 2861789 A	20-07-1989
		CN 1034364 A	02-08-1989
		DK 23389 A	21-07-1989
		EP 0325130 A	26-07-1989
		FI 93007 C	10-02-1995
		FI 890258 A,B	21-07-1989
		HU 210727 B	28-07-1995
		HU 208958 B	28-02-1994
		JP 1216974 A	30-08-1989
		JP 2558344 B	27-11-1996
		NO 177005 B	27-03-1995
		PT 89477 A,B	08-02-1990
		US 5006530 A	09-04-1991